

lation. – 2015. – Vol. 131, №8. – P. 730-741. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013740.

13. Espinoza J. High fetal plasma adenosine concentration: a role for the fetus in preeclampsia? / J. Espinoza, A.F. Espinoza, G.G. Power // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 205, № 5. – P. 485.e24-7. doi: 10.1016/j.ajog.2011.06.034.

14. Fox I.H. Purine catabolism in man: characterization of placental microsomal 5'-nucleotidase / I.H. Fox, P.J. Marchant // *Can. J. Biochem.* – 1976. – Vol. 54, №5. – P. 462-469. doi: 10.1139/o76-066. PMID: 6135.

15. Human infectious diseases and risk of preeclampsia: an updated review of the literature / M. Nourollahpour Shiadeh, Z. Behboodi Moghadam, I. Adam [et al.] // *Infection.* – 2017. – Vol. 45, №5. – P. 589-600. doi: 10.1007/s15010-017-1031-2

16. Human placental adenosine receptor expression is elevated in preeclampsia and hypoxia increases expression of the A2A receptor / F. von Versen-Höynck, A. Rajakumar, S.A. Bainbridge

[et al.] // *Placenta.* – 2009. – Vol. 30, №5. – P. 434-442. doi: 10.1016/j.placenta.2009.02.004.

17. Impaired adenosine-mediated angiogenesis in preeclampsia: potential implications for fetal programming / C. Escudero, J.M. Roberts, L. Myatt [et al.] // *Front Pharmacol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 134. doi: 10.3389/fphar.2014.00134.

18. Increased plasma adenosine concentrations and the severity of preeclampsia / Y. Yoneyama, S. Suzuki, R. Sawa [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2002. – Vol. 100, №6. – P. 1266-1270. doi: 10.1016/s0029-7844(02)02247-0.

19. Liu H. Beneficial and detrimental role of adenosine signaling in diseases and therapy / H. Liu, Y. Xia // *J. Appl. Physiol.* (1985). – 2015. – Vol. 119, №10. – P. 1173-1182. doi: 10.1152/jap-physiol.00350.2015.

20. Maguire M.H. Human placental 5'-nucleotidase: purification and properties / M.H. Maguire, T.P. Krishnakantha, D.M. Aronson // *Placenta.* – 1984. – Vol. 5, № 1. – P. 21-39. doi: 10.1016/s0143-4004(84)80046-6.

21. Primary structure of human placental

5'-nucleotidase and identification of the glycolipid anchor in the mature form / Y. Misumi, S. Ogata, K. Ohkubo [et al.] // *Eur. J. Biochem.* 1990. – Vol. 191, №3. – P. 563-569. doi: 10.1111/j.1432-1033.1990.tb19158.x.

22. Soluble tumor necrosis factor receptor 1 is a potential marker of inflammation in the trophoblast associated with cytomegalovirus infection / I.A. Andrievskaya, I.V. Dovzhikova, N.A. Ishutina [et al.] // *Am. J. Respir. Care Med.* – 2019. – Vol. 199. – P. A6173. doi: 10.1164/ajrcm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A6173

23. Ultracytochemical localizations of adenosine nucleotidase activities in the human term placenta, with special reference to 5'-nucleotidase activity / S. Matsubara, T. Tamada, K. Kurahashi [et al.] // *Acta Histochem. Cytochem.* – 1987. – Vol. 20. – P. 409-419.

24. Yegutkin G.G. Adenosine metabolism in the vascular system / G.G. Yegutkin // *Biochem. Pharmacol.* – 2021. – Vol. 187. – P. 114373. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114373.

DOI 10.25789/YMJ.2021.75.24

УДК 612.11+612.12

В.П. Патракеева, Е.В. Контиевская

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РОЛЬ РЕЦЕПТОРА ТРАНСФЕРРИНА TfR1

В обзоре литературы представлены современные данные о функциональной роли рецептора трансферрина TfR1. Обобщены сведения о значимости данного рецептора в функционировании различных клеток организма, показана разнообразная роль данного рецептора в зависимости от типа клеток и стадии их активации.

Ключевые слова: рецептор, трансферрин, TfR1, CD71, железо, эритроциты, лимфоциты, ферроптоз, онкология.

The article presents modern data on the functional role of the transferrin receptor - TfR1. The information on the significance of this receptor in the functioning of various cells of the body is generalized, and the diverse role of this receptor depending on the type of cells and the stage of their activation is shown.

Keywords: receptor, transferrin, TfR1, CD71, iron, erythrocytes, lymphocytes, ferroptosis, oncology.

Рецептор трансферрина (TfR1) CD71 экспрессируется фактически на всех клетках организма. Он является мультилигандным рецептором, который способен связывать и переносить в клетку не только трансферрин, но также различные белки, вирусы, химиотерапевтические препараты, бактериальные токсины, токсины растений, ДНК, олигонуклеотиды, короткую ингибирующую РНК (siRNA) и ферменты [4, 11, 32, 40, 47]. Наиболее сильно TfR1 экспрессируется на синцитиотрофобластах плаценты, миоцитах, базальных кератиноцитах, гепатоцитах, эндокринной поджелудочной железе, сперматоцитах и незрелых эритроидных клетках, ретикулоцитах, гепатоцитах, эндотелиальных клетках гематоэнцефалического барьера [30, 41].

Трансферрин является важным компонентом роста клеток и метаболических процессов, требующих железа, включая синтез ДНК, чувствительность к кислороду и переход от фазы G1 к фазе S в клеточном цикле, транспорт электронов, митогенные сигнальные пути и, в свою очередь, пролиферацию и выживаемость клеток [10, 12, 23]. Следовательно, быстрорастущим клеткам для роста требуется больше железа и активно пролиферирующие клетки имеют гораздо более высокий уровень экспрессии CD71, чем клетки, находящиеся в покое [33]. В исследовании [36] показано, что CD71 и ki-67 (ядерный белок активно пролиферирующих клеток) имеют одинаковый паттерн экспрессии после стимуляции CD4+ и CD8+ клеток, что позволяет оценивать уровень активации пролиферативной активности клеток по уровню CD71+, без внутриклеточного окрашивания белка ki-67. Одновременное повышение уровней CD71+ и ki-67 доказано также при злокачественных новообразованиях [19]. Трансферрин принадле-

жит к эндогенным сигнальным белкам, называемым аларминами. Во время инвазии патогенов алармины появляются в результате распада клеток и последующего высвобождения ферментов, которые расщепляют белки, такие как трансферрин, на фрагменты [38, 46]. На клеточном уровне экспрессия белка рецептора трансферрина взаимосвязана с экспрессией белка ферритина посредством взаимодействия белков, чувствительных к железу, с регуляторным элементом железа на 5'-нетранслируемой области мРНК ферритина и регуляторными элементами железа на 3'-нетранслируемая область мРНК рецептора трансферрина. Экспрессия TfR1 увеличивается, а экспрессия ферритина снижается при низкой концентрации цитозольного железа, повышение уровня цитозольного железа оказывает противоположное влияние [22]. Регуляция экспрессии TfR1 обеспечивается не только уровнем внутриклеточного железа, но и в значительной степени кислородным статусом клетки, наличием активных

форм кислорода, гипоксией [26, 51]. Гипоксия приводит к стабилизации фактора, индуцируемого гипоксией-1 α (HIF-1 α), основного регулятора транскрипции генов, отвечающих на гипоксию, включая ген рецептора трансферрина [44]. Затем HIF-1 α перемещается в ядро, где он связывается с элементом, индуцируемым гипоксией, в промоторной области гена рецептора трансферрина. Гипоксия увеличивает образование активных форм кислорода, повышает цитозольный лабильный пул железа и экспрессию TfR1, при этом активизируется пролиферация, но не ферроптоз [39].

CD71+ на опухолевых клетках. Уровень экспрессии TfR1 злокачественными клетками во много раз выше, чем нормальными клетками организма, что объясняется их высокой пролиферативной активностью. Доказано, что экспрессия TfR1 может коррелировать со стадией опухоли или прогрессированием рака и повышение уровня TfR1 на трансформированных клетках является плохим прогнозом при различных типах рака [33, 43, 49]. В последнее время проводится много исследований по использованию рецептора трансферрина для «улавливания» опухолевых клеток. Применение TfR1 для выявления злокачественных клеток имеет преимущество перед другими методами, главным образом, основанными на детекции молекул клеточной адгезии эпителия, так как в качестве аффинной мишени он может разделять практически любой тип раковых клеток, независимо от происхождения заболевания, в том числе и неэпителиальные [1, 33].

Рецептор трансферрина является привлекательной мишенью для таргетной терапии [24, 42]. С одной стороны, благодаря постоянной рециркуляции TfR1 используют для доставки лекарственных средств непосредственно в злокачественные клетки, с другой - активно применяются антитела, блокирующие его естественную функцию, что ведет непосредственно к гибели раковых клеток [2, 34]. Лекарственные препараты, используемые для химиотерапии, являются токсичными для организма ввиду их быстрой диффузии и накопления в организме, что приводит к высокой интоксикации. Посредством использования TfR значительно улучшается доставка лекарственных средств, что позволяет увеличить их внутриклеточную концентрацию. Это приводит к более эффективному нацеливанию на опухоль и способствует повышению общей терапевтической

эффективности. Кроме того, некоторые лекарственные препараты конъюгируют с трансферрином, что также позволяет доставлять активные вещества непосредственно в раковую клетку, предотвращая их деградацию во внеклеточном пространстве. Это значительно повышает безопасность их применения и выживаемость пациентов. Однако проблема использования лекарственных средств, направленных на блокировку функции рецептора трансферрина либо блокировку функционирования клеток, опосредованно через TfR1, заключается в том, что фактически любая клетка организма в большей или меньшей степени экспрессирует рецептор TfR1. Таким образом, при применении лекарственных препаратов посредством TfR1 для лечения больных со злокачественными новообразованиями необходимо оценивать соотношение вред/польза.

CD71+ эритроидные клетки (ЭК).

Высокая экспрессия рецепторов к трансферрину характерна для ранних предшественников эритроцитов в промежуточной фазе нормобластов, после которой экспрессия снижается в фазе ретикулоцитов [18, 35, 37, 45]. Созревание до эритроцитов приводит к потере экспрессии рецептора трансферрина в сочетании с подавлением механизма синтеза гемоглобина. Большинство зрелых эритроцитов не экспрессирует CD71. Высокий уровень в циркуляции CD71+ ЭК у новорожденных детей и при различных патологиях кроветворения, онкологических процессах. Выявление в больших концентрациях CD71+ ЭК у новорожденных детей, оказывающих иммуносупрессивное действие, позволяет по-новому взглянуть на проблему «несостоятельности» иммунной защиты у новорожденных. ЭК CD71+ подавляют врожденный, противоинфекционный и опухолевый иммунитет [6]. Удаление данных клеток из циркуляции восстанавливает устойчивость к неонатальным инфекциям, но, например, введение ЭК CD71+ взрослым пациентам приводит к подавлению противоинфекционной защиты [17]. Эритроидные клетки CD71+, подобно другим иммуномодулирующим клеткам, таким как Tregs, могут использовать различные механизмы для опосредования иммунной регуляции. Они могут подавлять или модулировать функцию иммунных клеток с помощью растворимых факторов, таких как TGF- β , аргиназы-2, цитокинов и активных форм кислорода, через межклеточные взаимодействия (напри-

мер, PD-1: PDL-1 / PDL-2, VISTA) [14].

Снижение уровня CD71+ эритроидных клеток приводит к повышению активации иммунокомпетентных в кишечнике и синтезу провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF α) [15]. CD71+ эритроидные клетки пуповинной крови подавляют пролиферацию CD4+ и CD8+ клеток [9]. Иммуносупрессорная роль CD71+ эритроидных клеток в отношении противоинфекционного/врожденного иммунитета уравновешивается необходимостью подавления активного воспаления в кишечнике в результате активной колонизации микрофлорой в первые месяцы жизни ребенка. Таким образом, снижение активности иммунитета у новорожденных детей можно рассматривать как физиологическую норму, направленную на формирование успешной адаптации к новым условиям. Аналогичное иммунорегуляторное влияние CD71+ ЭК оказывают во время беременности и, вероятно, играют решающую роль в вынашивании плода и формировании толерантности плода и матери. Материнские эритроидные клетки CD71+ подавляют агрессивный аллогенный ответ, направленный против плода, такой как снижение продукции TNF- α и IFN- γ за счет активности аргиназы-2 и PD-1 / PDL-1. Их истощение приводит к срыву вынашивания из-за иммунологического отторжения плода. Аналогичным образом, эритроидные клетки CD71+ печени плода проявляют иммуносупрессивную активность [8]. Экспрессия рецептора трансферрина-1 и ферропортина была обнаружена на синцитиотрофобласте плаценты и была поляризована таким образом, что TfR1 был на апикальной материнской мембране, а ферропортина был на базальной обращенной к плоду мембране, что согласуется с односторонним транспортом железа от матери к плоду. Ферритин сильно экспрессируется в строме, что позволяет предположить, что ткань плода может накапливать железо. Снижение CD71+ эритроидных клеток приводит к формированию воспалительных реакций за счет снижения продукции IL-4 и IL-10 на фоне повышения концентрации TNF- α и IL-6 в тканях плаценты [8]. Отмечено снижение уровня и нарушение функции эритроидных клеток CD71+ у пациенток с воспалительным заболеванием кишечника во время беременности. Дисфункция CD71+ эритроидных клеток способствует формированию провоспалительной среды в желудочно-кишечном тракте, дисбактериоза, снижению уровня Tregs

на фоне высокой концентрации IL-6 и TNF- α [31].

Количество предшественников эритроидных клеток CD71+ значительно возрастает у пациентов с COVID-19, особенно при умеренном и тяжелом течении болезни [16, 25]. Высоким уровнем данных клеток отчасти объясняется сильный иммуносупрессивный эффект, формирующийся у пациентов с COVID-19. ЭК CD71+ уязвимы для заражения SARS-CoV-2 за счет высокой экспрессии ангиотензин-превращающего фермента 2 (angiotensin-converting enzyme 2 – ACE2), который используется вирусом для прикрепления и инвазии в клетку, таким образом, вирус может распространяться по кровотоку, вызывая локальное воспаление в тканях. Незрелые эритроциты CD71+ играют важную роль в патогенезе ВИЧ за счет наличия на их мембране большого количества рецепторов адгезии CD35 и рецептора хемокинов DARC, являющихся основными молекулами-мишенями для ВИЧ. Незрелые эритроциты CD71+ способствуют сохранению и передаче ВИЧ на неинфицированные CD4 + Т-клетки [5]. В тканях гепатоцеллюлярной карциномы внутриопухолевые CD45+CD71+ эритроидные клетки способны подавлять активность Т-клеток за счет генерации активных форм кислорода, IL-10 и TGF- β паракринным и межклеточным контактом, что играет важную иммуносупрессивную роль в микроокружении опухоли и служит маркером для прогнозирования рецидива гепатоцеллюлярной карциномы [29].

Роль CD71+ на соматических клетках. Экспрессия TfR1 на соматических клетках играет решающую роль на ранних этапах развития. Так, делеция гена *TfR1* вызывает тяжелую мышечную атрофию, задержку роста, нарушение обмена веществ и преждевременную смерть. Делеция TfR1 у взрослых не столь критична и не влияет на выживаемость, но вызывает атрофию скелетных мышц и моторные функциональные нарушения, аналогичные мышечной атрофии, наблюдаемые после денервации [50]. Снижение TfR1 и повышение уровня белка Slc39a14 на клеточной мембране способствуют лабильному накоплению железа в скелетных мышцах, что приводит к активации ферроптоза (ФП) в старых скелетных мышцах [48]. Ферроптоз – процесс гибели клеток, вызванный клеточным метаболизмом и железозависимым перекисным окислением липидов [20, 52]. Он не зависит от активации каспаз, высво-

бождения цитохрома С, повышения внутриклеточного кальция и других медиаторов программируемой гибели клетки [21]. Ферроптоз связан с такими заболеваниями, как ишемическое повреждение органов, рак и неврологические заболевания. Рецептор трансферрина может быть специфическим маркером ферроптоза. Ферроптоз является смертельным фактически для всех видов опухолевых клеток, и регуляция его активности рассматривается как один из перспективных вариантов лечения опухолей [13, 53]. Рецептор трансферрина активируется в бета-клетках поджелудочной железы в первые недели постнатального периода, поверхностная экспрессия CD71 регулируется глюкозозависимым образом. Бета-клетки экспрессируют более высокие уровни нескольких других генов, участвующих в метаболизме железа, и депривация железа значительно нарушает функцию бета-клеток. При дефиците глюкозы в бета-клетках поджелудочной железы увеличивается экспрессия CD71+. CD71 является постнатальным бета-клеточно-специфическим маркером и играет центральную роль метаболизма железа в функционировании бета-клеток [3]. Однако высокая экспрессия CD71 в мезангиуме является причиной прогрессирования IgA-нефропатии. CD71 функционирует как мезангиальный рецептор IgA, связывание CD71 с циркулирующими иммунными комплексами (ЦИК), содержащими IgA1, приводит к отложению ЦИК на мезангиуме клубочков [7, 27]. Связанный slgA с апикальным рецептором CD71+ на поверхности энтероцитов избегает лизосомальной деградации; этот процесс обеспечивает транцитоз связанных белков [28].

Заключение. Функция рецептора трансферрина многообразна, обусловлена его способностью связывать вещества различной природы и переносить их через клеточную мембрану. Активно изучаемое в последние годы использование TfR в таргетном лечении онкологических больных является достаточно перспективным направлением и оправданным с точки зрения высокой экспрессии TfR опухолевыми клетками. Такой метод значительно снижает токсическое воздействие лекарств, однако остается открытым вопрос о том, как подобные препараты влияют на здоровые клетки организма, которые также экспрессируют TfR. Появление новых данных о функциональной иммунорегуляторной роли эритроидных клеток CD71+ позволяет по-новому взглянуть на вопрос функ-

ционирования иммунной системы у детей. Таким образом, открываются новые перспективы в изучении вопроса «несостоятельности» иммунитета у детей и решения вопроса о необходимости иммуностимулирующей терапии в раннем возрасте.

Работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований по теме лаборатории экологической иммунологии Института физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦ-КИА УрО РАН № гос. регистрации АААА-А17-117033010124-7.

Литература

1. A comparison of transferrin-receptor and epithelial cellular adhesion molecule targeting for microfluidic separation of cancer cells / Li X., Zhou Y., Wickramaratne B., et al // Biomedical microdevices. 2021. Vol. 23. Is. 2. Article number 28. DOI: 10.1007/s10544-021-00566-z/2021
2. An anti-transferrin receptor-avidin fusion protein exhibits both strong proapoptotic activity and the ability to deliver various molecules into cancer cells / Ng P.P., Dela Cruz J.S., Sourour D.N., et al // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2002. Vol. 99. pp. 10706-10711. DOI: 10.1073/pnas.162362999.
3. Berthault C., Staels W., Scharfmann R. Purification of pancreatic endocrine subsets reveals increased iron metabolism in beta cells // Molecular Metabolism. 2020. Vol. 42. Article 101060. DOI: 10.1016/j.molmet.2020.101060
4. Binding and uptake of H-ferritin are mediated by human transferrin receptor-1 / Li L., Fang C.J., Ryan J.C., et al // Proc Natl Acad Sci USA. 2010. Vol. 107. pp. 3505–3510. DOI: 10.1073/pnas.0913192107
5. CD71 + Erythroid Cells Exacerbate HIV-1 Susceptibility, Mediate trans-Infection, and Harbor Infective Viral Particles / Namdar A., Dunsmore G., Shahbaz S., et al // mBio. 2019. Vol. 10(6). Article number e02767-19. DOI:10.1128/mBio.02767-19.
6. CD71 + Erythroid Cells in Human Neonates Exhibit Immunosuppressive Properties and Compromise Immune Response Against Systemic Infection in Neonatal Mice / Elahi S., Vega-López M.A., Herman-Miguel V., et al // Front Immunol. 2020. Vol. 11. Article 597433. DOI: 10.3389/fimmu.2020.597433. eCollection 2020.
7. CD71 mesangial IgA1 receptor and the progression of IgA nephropathy / Jhee J.H., Nam B.Y., Park J.T., et al // Translational Research. 2021. Vol. 230. pp. 34-43. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.10.007
8. CD71(+) Erythroid Suppressor Cells Promote Fetal/maternal Tolerance through Arginase-2 and PDL-1 / Delyea C., Bozorgmehr N., Koleva P., et al // Journal of Immunology. 2018. Vol. 200. Is. 12. pp. 4044-4058. DOI: 10.4049/jimmunol.1800113
9. CD71+ erythroid cells from neonates born to women with preterm labor regulate cytokine and cellular responses / Miller D., Romero R., Unkel R. et al // J. Leukoc. Biol. 2018. Vol. 103. pp. 761-775. DOI: 10.1002/JLB.5A0717-291RRR
10. Deferoxamine: a reversible S-phase inhibitor of human lymphocyte proliferation / Lederman H.M., Cohen A., Lee J.W.W., et al // Blood. 1984. Vol. 64 (3). P. 748-753.

11. Differential expression of receptors mediating receptor-mediated transcytosis (RMT) in brain microvessels, brain parenchyma and peripheral tissues of the mouse and the human / Zhang W., Liu Q.Y., Haqqani A.S., et al // *Fluids Barriers CNS*. 2020. Vol. 17(1). Article number: 47. DOI: 10.1186/s12987-020-00209-0.
12. Downregulation of Tfr1 promotes progression of colorectal cancer via the JAK/STAT pathway / Cui C., Cheng X., Yan L. et al // *Cancer Manag Res*. 2019. Vol. 11. pp. 6323-6341. DOI: 10.2147/CMAR.S198911
13. Drug-tolerant persister cancer cells are vulnerable to GPX4 inhibition / Hangauer M.J., Viswanathan V.S., Ryan M.J., et al. // *Nature*. 2017. Vol. 551. pp. 247-250. DOI: 10.1038/nature24297
14. Elahi S. Neglected Cells: Immunomodulatory Roles of CD71+ Erythroid Cells // *Trends in Immunology*. 2019. Vol. 40, Is. 3. pp. 181-185. DOI.org/10.1016/j.it.2019.01.003
15. Elahi S., Ertelt J.M., Kinder J.M. et al. Immunosuppressive CD71+ erythroid cells compromise neonatal host defence against infection // *Nature*. 2013. Vol. 504. pp. 158-162. DOI: 10.1038/nature12675
16. Erythroid precursors and progenitors suppress adaptive immunity and get invaded by SARS-CoV-2 / Shahbaz S., Xu L., Osman M., et al // *Stem Cell Reports*. 2021. Vol. 16. Is. 5. pp. 1165-1181. DOI: 10.1016/j.stemcr.2021.04.001
17. Erythroid Suppressor Cells Compromise Neonatal Immune Response against *Bordetella pertussis* / Dunsmore G., Bozorgmehr N., Delyea C., et al // *Journal of immunology*. 2017. Vol. 199. Is. 6. pp. 2081-2095. DOI: 10.4049/jimmunol.1700742
18. Erythropoiesis and transferrin receptors / Moura I.C., Hermine O., Lacombe C., et al // *Patrick Mayeux // Curr Opin Hematol*. 2015. Vol. 22(3). pp. 193-198. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000133.
19. Expression of CD71 on cell proliferation in hematologic malignancy and its correlation with Ki-67 / Wei Y.Y., Zhang X.Z., Zhang F., et al // *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2015. Vol. 23. pp. 234-240. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2015.01.044
20. Ferroptosis: A Regulated Cell Death / Stockwell B.R., Angeli F. J.P., Bayir H., et al // *Metabolism, Redox Biology, and Disease Cell*. 2017. Vol. 171. pp. 273-285. DOI:10.1016/j.cell.2017.09.021
21. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death / Dixon S.J., Lemberg K.M., Lamprecht M.R. et al // *Cell*. 2012. Vol. 149. Is. 5. pp. 1060-1072. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.042.
22. Hentze M.W., Kuhn L.C. Molecular control of vertebrate iron metabolism: mRNA-based regulatory circuits operated by iron, nitric oxide, and oxidative stress // *Proc. Nat. Acad. Sci*. 1996. Vol. 93. pp. 8175-8182
23. HIF α targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O₂ sensing / Ivan M., Kondo K., Yang H., et al // *Science*. 2001. Vol. 292 (5516). pp. 464-468. DOI: 10.1126/science.1059817
24. High activity and low toxicity of a novel CD71-targeting nanotherapeutic named The-0504 on preclinical models of several human aggressive tumors / Falvo E., Damiani V., Conti G., et al // *Journal of experimental & clinical cancer research*. 2021. Vol. 40. Is. 1. Article number 63 DOI: 10.1186/s13046-021-01851-8
25. Human erythroid progenitors are directly infected by SARS-CoV-2: implications for emerging erythropoiesis in severe COVID-19 patients / Encabo H.H., Grey W., Garcia-Albornoz M., et al // *Stem Cell Reports*. 2021. Vol. 16. Is. 3. pp. 428-436. DOI: 10.1016/j.stemcr.2021.02.001
26. Hypobaric hypoxia regulates iron metabolism in rats / Li Y., Zhou Y., Zhang D., et al // *J Cell Biochem*. 2019. Vol. 120(8). pp. 14076-14087. DOI: 10.1002/jcb.28683
27. Identification of the transferrin receptor as a novel immunoglobulin (Ig)A1 receptor and its enhanced expression on mesangial cells in IgA nephropathy / Moura I.C., Centelles M.N., Arcos-Fajardo M., et al. // *J Exp Med*. 2001. Vol. 194. pp. 417-425. DOI: 10.1084/jem.194.4.417
28. Interactions Among Secretory Immunoglobulin A, CD71, and Transglutaminase-2 Affect Permeability of Intestinal Epithelial Cells to Gliadin Peptides / Lebreton C., Ménard S., Abed J., et al // *Gastroenterology*. 2012. Vol. 143, Is. 3. pp. 698-707.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.05.051
29. Intratumoral CD45+CD71+ erythroid cells induce immune tolerance and predict tumor recurrence in hepatocellular carcinoma / Chen J., Qiao Y.-D., Li X., et al // *Cancer Letters*. 2021. Vol. 499. pp. 85-98. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.12.003
30. Lajoie J.M., Shusta E.V. Targeting receptor-mediated transport for delivery of biologics across the blood-brain barrier // *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2015. Vol. 55. pp. 613-631. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010814-124852
31. Lower Abundance and Impaired Function of CD71+ Erythroid Cells in Inflammatory Bowel Disease Patients During Pregnancy / Dunsmore G., Koleva P., Ghobakhloo N., et al // *J Crohns Colitis*. 2019. Vol. 13(12). pp. 230-244. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy147.
32. Luck A.N., Mason A.B. Transferrin-mediated cellular iron delivery // *Curr Top Membr*. 2012. Vol. 69. pp. 3-35. DOI: 10.1016/B978-0-12-394390-3.00001-X.
33. Lyons J.V., Helms A., Pappas D. The effect of protein expression on cancer cell capture using the Human Transferrin Receptor (CD71) as an affinity ligand // *Analytica Chimica Acta*. 2019. Vol. 1076. pp. 154-161. DOI.org/10.1016/j.aca.2019.05.040
34. Molecular events contributing to cell death in malignant human hematopoietic cells elicited by an IgG3-avidin fusion protein targeting the transferrin receptor / Ng P.P., Helguera G., Daniels T.R., et al // *Blood*. 2002. Vol. 108. pp. 2745-2754. DOI: 10.1182/blood-2006-04-020263.
35. Morphological definition of CD71 positive reticulocytes by various staining techniques and electron microscopy compared to reticulocytes detected by an automated hematology analyzer / Kono M., Kondo T., Takagi Y., et al // *Clin. Chim. Acta*, 2009. Vol. 404. Is. 2. pp. 105-110. DOI: 10.1016/j.cca.2009.03.017
36. Motamedia M., Xu L., Elahi S. Correlation of transferrin receptor (CD71) with Ki67 expression on stimulated human and mouse T cells: The kinetics of expression of T cell activation markers // *Journal of Immunological Methods*. 2016. Vol. 437. pp. 43-52. DOI: 10.1016/j.jim.2016.08.002
37. Nakahata T., Okumura N. Cell surface antigen expression in human erythroid progenitors: erythroid and megakaryocytic markers // *Leuk Lymphoma*. 1994. Vol. 13. pp. 401-409. DOI: 10.3109/10428199409049629
38. Nie Y., Yang D., Oppenheim J.J. Alarms and antitumor immunity // *Clin. Therapeut*. 2016. Vol. 38. pp. 1042-1053. DOI:10.1016/j.clinthera.2016.03.021
39. Nuclear receptor coactivator 4-mediated ferritinophagy drives proliferation of dental pulp stem cells in hypoxia / Yang A.D., Wang L.L., Jiang K., et al // *Biochemical and biophysical research communications*. 2021. Vol. 554. pp. 123-130. DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.03.075
40. Pogoutse A.K., Moraes T.F. Transferrin Binding Protein B and Transferrin Binding Protein A2 Expand the Transferrin Recognition Range of *Histophilus somni* // *J Bacteriol*. 2020. Vol. 202(14). Article number e00177-20. DOI: 10.1128/JB.00177-20. Print 2020 Jun 25.
41. Ponka P., Lok C.N. The transferrin receptor: role in health and disease // *Int. J. Biochem. Cell Biol*. 1999. Vol. 31. P. 1111-1137. DOI: 10.1016/s1357-2725(99)00070-9.
42. Preferential uptake of antibody targeted calcium phosphosilicate nanoparticles by metastatic triple negative breast cancer cells in co-cultures of human metastatic breast cancer cells plus bone osteoblasts / Bussard K.M., Gliotti C.M., Adair B.M., et al // *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2021. Vol.34. Article number 102383. DOI: 10.1016/j.nano.2021.102383
43. Proportion and role of CD45+ erythroid progenitor cells in patients with tongue cancer metastasis / Wang M.Q., Hou M., Lin D.P. et al // *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2019. Vol. 54(7). pp. 445-449. DOI:10.376/cma.j.isn.1002-0098.2019.07.003.
44. Semenza G.L. HIF-1 and human disease: one highly involved factor // *Genes Dev*. 2000. Vol. 14. pp. 1983-1991
45. Significant biochemical, biophysical and metabolic diversity in circulating human cord blood reticulocytes / Malleret B., Xu F., Mohandas N., et al // *PLoS One*. 2013. Vol. 8. Article number e76062 pp. 105-110. DOI: 10.1371/journal.pone.0076062
46. Stafford J.L., Belosevic M. Transferrin and the innate immune response of fish: identification of a novel mechanism of macrophage activation // *Dev. Comparative Immunol*. 2003. Vol. 27. pp. 539-554. DOI: 10.1016/s0145-305x(02)00138-6
47. Structure of the trypanosome transferrin receptor reveals mechanisms of ligand recognition and immune evasion / Trevor C.E., Gonzalez-Munoz A.L., Macleod O.J.S., et al // *Nat Microbiol*. 2019. Vol. 4 (12). pp. 2074-2081. DOI: 10.1038/s41564-019-0589-0
48. Transferrin receptor 1 ablation in satellite cells impedes skeletal muscle regeneration through activation of ferroptosis / Ding H.R., Chen S.J., Pan X.H., et al // *Journal of cachexia sarcopenia and muscle*. 2021. DOI: 10.1002/jcsm.12700
49. Transferrin receptor 1 overexpression is associated with tumour de-differentiation and acts as a potential prognostic indicator of hepatocellular carcinoma / Adachi M., Kai K., Yamaji K., et al // *Histopathology*. 2019. Vol. 75, Is. 1. pp. 63-73. DOI: 10.1111/his.13847
50. Transferrin receptor 1 plays an important role in muscle development and denervation-induced muscular atrophy / Li Y., Cheng J.X., Yang H.H. et al // *Neural regeneration research*. 2021. Vol. 16. Is. 7. pp. 1308-1316. DOI: 10.4103/1673-5374.301024
51. Transferrin receptor induction by hypoxia. HIF-1-mediated transcriptional activation and cell-specific post-transcriptional regulation / Tacchini L., Bianchi L., Bernelli-Zazzera A., et al // *J Biol Chem*, 1999. Vol. 274. pp. 24142-24146. DOI: 10.1074/jbc.274.34.24142
52. Transferrin Receptor Is a Specific Ferroptosis Marker / Feng H., Schorpp K., Jin J., et al // *Cell Reports*. Volume. 2020. Vol. 30, Is. 10. pp.3411-3423.e7. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.02.049
53. Xie Y.J., Chen G.X. Dioscin induces ferroptosis and synergistic cytotoxicity with chemotherapeutics in melanoma cells // *Biochemical and biophysical research communications*. 2021. Vol. 557. pp. 213-220. DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.04.024